

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-109415

(43)Date of publication of application : 29.06.1983

(51)Int.Cl.

A61K 9/48

(21)Application number : 56-208121

(71)Applicant : TEISAN SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 24.12.1981

(72)Inventor : OKIMOTO MASAYUKI
MURAKAMI TOSHIFUMI
OE MICHISUKE
ITO NOBUHIRO

(54) SOFT CAPSULE FOR ENCAPSULATING LIGHT-UNSTABLE DRUG AND PREPARATION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare the titled soft capsule having colored outer surface of the skin, by dyeing a soft capsule composed mainly of gelatin with a dye dissolved in a mixture of alcohol and water, dehydrating the dyed capsule with anhydrous organic solvent, and drying the product.

CONSTITUTION: A soft capsule composed mainly of gelatin is dyed with a dyeing solution obtained by dissolving a dye in a mixture of an alcohol, preferably $\leq 4C$ monohydric or polyhydric alcohol and water (the volume ratio of alcohol: water is 40:60W95:5). The dyed capsule is dehydrated with an anhydrous organic solvent, and dried to obtain a soft capsule wherein the outer surface of the skin (about 100 μ depth from the outer surface) is dyed. The dye is those absorbing the light having the wavelength active to decompose the light-unstable drug to be encapsulated, e.g. the dye absorbing the light having wavelength of 250W 460nm (food pigment yellow No.4 or No.5) for the capsule containing nifedipin.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭58—109415

⑰ Int. Cl.³
A 61 K 9/48

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑱ 公開 昭和58年(1983)6月29日

発明の数 2
審査請求 有

(全 3 頁)

⑲ 光不安定性薬物を包容するための軟カプセル
及びその製造方法

⑳ 特 願 昭56—208121
㉑ 出 願 昭56(1981)12月24日
㉒ 発 明 者 沖元正幸
相模原市宮下3—6—8
㉓ 発 明 者 村上敏史

日野市多摩平3—18—4
㉔ 発 明 者 大江通介
日野市多摩平3—5—18
㉕ 発 明 者 伊藤述弘
東京都杉並区松庵2—11—32
㉖ 出 願 人 帝三製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2—9
㉗ 代 理 人 弁理士 前田純博

明 細 書

1 発明の名称

光不安定性薬物を包容するための軟カプセル
及びその製造方法

2 特許請求の範囲

- ゼラチンを主体とする軟カプセルであつて、その皮膜の外表面部分が染色されていることを特徴とする、光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- 皮膜中に不透明化剤が均一に分散せしめられている、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- 染料が食用黄色4号又は5号である、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- ゼラチンを主体とする軟カプセルを、アルコールと水との混合溶液に染料を添加して得られた染液で染色し、次いで染色された軟カプセルを実質的に無水の有機溶媒で脱水処理

し、その脱水乾燥することを特徴とする、光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

3 アルコールが炭素数4以下の一価又は多価アルコールである、特許請求の範囲第4項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

4 脱水剤の有機溶媒が、炭素数4以下の一価又は多価アルコールあるいは常温で液体のグリアルマレングリコールである、特許請求の範囲第4項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

5 発明の詳述な説明

本発明は、光不安定性薬物を包容するための軟カプセルに関するものである。

軟カプセルとは、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合して得られる軟化したゼラチンから形成されるカプセルである。かかる軟カプセルは、例えば、2枚の軟化したゼラチンシートの間薬物を挟み込み、加熱

な形に加圧成型するという方法によつて軟カプセル製剤を製造するために用いられている。軟カプセルは、薬物を一定量、密閉した状態で包封しうするため、液状の薬物を包封することも可能であり、携帯に便利であるばかりでなく、経口的に投与することによつて包封されている薬物の薬効効果を迅速に発現させるという特徴を有する。従つて、かかる軟カプセルを用いた軟カプセル製剤は、心疾患治療剤、特に虚血性心疾患（狭心症）治療剤として適している。

ところで冠状心臓薬として用いられている薬物の中には光に不安定なものが多く、通常の軟カプセルに包封しただけでは比較的短期間に薬物が分解するという問題がある。

薬理作用の迅速な発現と強実効薬物が絶対に必要である狭心症治療剤としては、これは重大な欠点である。

かかる欠点を解決するために、ゼラチンを主体とする軟カプセル皮膜中に光を吸収する染料、例えば、食用黄色5号を均一に分散させる方法

- 3 -

つ乾燥に先立つて染色されたカプセルを脱水処理すれば、皮膜の外表面部分が均一に染色された軟カプセルが得られることを知見し、本発明に到達した。

即ち、本発明はゼラチンを主体とする軟カプセルであつて、その皮膜の外表面部分が染色されていることを特徴とする、光不安定性薬物を包封するための軟カプセルである。

本発明における染色剤の軟カプセルは、ゼラチンを主体とするものであれば公知のいかなるものでも良く、その製造法も特に限定されない。一般的に採用される方法は、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合し、ゼラチンシートをつくり、2枚のゼラチンシートの間に薬物を挟み込み、適当な型を用いて、球体、楕円体又は円筒状等に加圧成型する方法である。ゼラチンシート中には、二酸化チタン、酸化鉄、炭酸カルシウム等の不透明化剤や、 α -アミノ安息香酸、 β -オキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、ベンジルアルコール等の防腐

- 5 -

（特開昭55-22645号）や、ゼラチンを主体とする軟カプセル皮膜中に特定の染料と二酸化チタン等の不透明化剤を均一に分散させる方法（特公昭54-34048号）等が提案されている。しかしながら、ゼラチン皮膜中に染料等を均一に分散させるという方法では、軟カプセル皮膜の厚さに不均一がある場合に、皮膜の薄い部分での透光が十分ではないという欠点がある。例えば、軟カプセル製剤の一般的製造法である、2枚の染色したゼラチンシートの間に薬物を挟み込み、適当な形に加圧成型するという方法で軟カプセル製剤を製造した場合に、軟カプセルにおける2枚のゼラチンシートの両面部分以外の部分よりも厚くなり易く、従つて両面部分での透光が不十分となるのである。

本発明者らは、従来技術の有する前記の如き欠点を解消するために、軟カプセルの皮膜の外表面部分を均一に染色する方法に着目し、鋭意研究を行つた結果、薬液としてアルコールと水との混合溶液に染料を溶かししたものを用い、か

- 4 -

剤が均一に添加混合されていてもよい。

本発明においては、前記の如く公知の方法で製造された軟カプセルは、アルコールと水との混合溶液に染料を溶かして得られた薬液で染色される。染料としては、軟カプセル中に包封される光不安定性薬物を分解せしめる波長の光を吸収しうる様なものが用いられる。例えば、光不安定性薬物がニフェジピンの場合には、250～450nmの波長の光を吸収する染料（食用黄色4号あるいは3号）が適当である。その他、光不安定性薬物の種類に応じて、無事法で定められている適当な染料色を用いることができる。

アルコールとしては、常態で液体で染料を溶解することができ、かつ水とある程度の混和性があるものであれば、本発明において使用できるが、好ましいのは、炭酸数4以下の一価又は多価アルコールである。具体的には、好ましいのは、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール

- 6 -

ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ニチレングリコール、プロピレングリコール、チトメチレングリコールやグリセリン等であり、特に好ましいのはエチルアルコールである。

アルコールと水との混合割合（容積比）は、40:60～95:5の範囲が適当である。混合溶液中の染料濃度は0.1～5%（重量）の範囲が適当である。染色に際しての浴比（カプセルと染液の重量比）は、1:0.5～1:10の範囲が適当であり、染色温度は10～40℃、時間は10～60分で十分である。染色方法としては、例えば、カプセルを染液中に浸漬し攪拌する方法、カプセルを回転チューブに入れ、これを回転させながら染液をスプレーする方法、あるいはカプセルを連続的に染液中をくぐらせる連続染色法がある。

以上の如き方法で染色された軟カプセルは、その皮膚の外表面部分が染色される。本発明において皮膚の外表面部分とは、皮膚の外表面から約100μ程度の深さ（厚さ）までの範囲を

- 7 -

あるものであれば本発明において使用できるが、好ましいのは、皮膚が4以下の一価又は多価アルコール、あるいは常温で液体のポリアルコール、あるいは常温で液体のポリアルコールである。特に好ましいのは、ポリエチレングリコールである。

脱水処理に際しての浴比は1:0.5～1:10の範囲が適当であり、温度は10～40℃、時間は約10分以上が適当である。かかる操作によつて、ゼラチン皮膚に含有又は付着している水分が相当量除去され、その後の乾燥工程で、軟カプセルが相互に融着するといつたトラブルが発生しない。

脱水処理された軟カプセルはそのまま、あるいは、乾燥特性の有機溶媒を使用して脱水処理した場合にこれを揮発性の有機溶媒で乾燥除去した後、公知の方法に従つて乾燥される。乾燥温度は30～80℃、時間は5～60分が適当である。

本発明の軟カプセル装置には、美観、防護性を目的として、ステアリン酸やシリコン樹脂

- 8 -

いう。そして、本発明においては、皮膚の外表面全体がでるだけ均一に染色されているのが好ましく、皮膚の厚み方向には染料の濃度差があつてもかまわない。染色された外表面部分の厚みや染色濃度は特に限定されるものではなく、軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の光による分解が、実用上許容できる程度に抑制される様な範囲で任意に設定することができる。本発明においては、皮膚の内部や内表面部分には実質的に染料が存在せず、外表面部分に集中して存在しているので、少量の染料で効果よく透光することができる。

本発明においては、染色された軟カプセルは欠いで実質的に無水の有機溶媒で脱水処理される。実質的に無水とは、故意に水を添加混合したものであるという意味であり、本発明の脱水処理には、特別に無水化したものでなくても用取の有機溶媒がそのまま使用できる。かかる有機溶媒としては、ゼラチン皮膚を著しく損傷するものでなく、かつ水とある程度の混和性が

- 9 -

等を更にコーティングしてもよい。

本発明の軟カプセルに包容される光不安定性薬物としては、ビタミンD₂及びその誘導体、ビタミンD₃及びその誘導体や心疾患治療薬等があるが、特に好ましく用いられるのは抗狭心薬であり、これらの例としては、エフェジピン（1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-エトキシエニル)-2,5-ジカルボメトキシビリジン）、ルビダカレノン、塩酸プロエトロール、塩酸オクサブレノロール、塩酸インデノロール等が挙げられる。

軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の形態としては特に限定されるものではなく、公知のいかなる形態のものでも使用できる。例えば、エフェジピンの場合には、エフェジピンとポリアルキレングリコールとグリセリンからなる液状組成物（特公昭54-34048号）、エフェジピンとポリエチレングリコールとポリオキシエチレンソルビタンモノオレートからなる組成物（特開昭58-22631号）、エフェジピンとポ

- 10 -

リオキソエチレン誘導体とグリセリン及び／又はプロピレングリコールからなる組成物（特開昭54-95781号）があり、ビタミンD₂及びその誘導体の場合には、ビタミンD₂又はその誘導体の油溶性液（特開昭54-84023号）がある。これら組成物等中には、公知の芳香剤や甘味剤等の調合補助剤を配合してもよい。組合によつては、セラチン皮膜の染色に用いたのと同様の染料を配合し、より安定化効果を高めることもできる。

本発明の軟カプセルを用いれば、包装されている光不安定性薬物の分解・変質を防止することができ、従前に便利で、経口的に投与することによつて包装されている薬物の薬理効果迅速に発揮せしめる軟カプセル製剤を提供することができるものである。

以下、実施例により本発明を詳述する。なお、実施例中の部はすべて重量部である。

- 11 -

2.5に、前記の如くして得られた軟カプセル剤（約300個、2.6g）を脱色し、時々攪拌しながら20℃で15分間脱色した。

その後、染色された軟カプセル剤を2.4のポリニテレングリコール400中に浸漬し、望遠で一浸脱色処理した。次いで、軟カプセル剤の表面をエタノールで洗滌し、回転フラスコ中で回転させながら、50℃の熱風を15分間吹き乾燥した。その結果、表面がオレンジ色に均一に染色された薬物を軟カプセル剤が得られた。

〔染色された軟カプセル剤の光安定性試験〕

前記の如く染色された軟カプセル剤を、薬物内の北側窓から約1mの場所迄直射日光を避けて1〜6週間保存した。

一定期間後に軟カプセル剤中のニフェジピンの残存率を求めたところ、結果は表1表に示した通りであつた。

なお、比較例1として、染色していない軟カプセル剤の光安定性も表1表に示した。

- 12 -

実施例1

〔軟カプセル剤の製造〕

ニフテン755部、濃グリセリン232部、パラオキソ安息香酸エチル1.0部及びパラオキソ安息香酸プロピル0.3部を用いて、常法により軟カプセル皮膜用の均一な組成物を調製した。

これとは別に、ニフェジピン345部、マクロゴール（400）7,800部、グリセリン450部、サッカリンナトリウム12部及びハツラ油12部を混合し、約1時間十分に攪拌して薬物を含む均一な懸液を調製した。

上記軟カプセル皮膜用組成物と薬物懸液とから、自動充填灌頭機を用いて常法（打ち打ち法）により軟カプセル剤を製造した。カプセルの皮膜の厚さは約0.05mmで、1カプセル中に約300mgの薬物懸液（ニフェジピンは約10mg）が充填されていた。

軟カプセル剤の染色〕

エタノールと水との混合溶液（重量比0.5:3.5）に食用黄色5号を0.15g濃度で溶解した溶液

- 12 -

実施例2

軟カプセル皮膜用の組成物の中に、酸化チタンを1.0部添加混合した以外は、実施例1と全く同様にしてオレンジ色の軟カプセル剤を得た。これの光安定性の結果も表1表に示した。

なお、比較例2として、染色していない軟カプセル剤（酸化チタンを含む）の光安定性も表1表に示した。

表 1 表

保存期間	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
染色直後	100	100	100	100
1週間後	99.4	99.7	87.8	82.6
2 "	99.1	99.3	77.9	78.5
4 "	98.7	99.1	68.3	68.0
6 "	98.4	98.7	43.9	45.0
8 "	97.7	98.4	24.0	26.9

表1表から、本発明の実施例1と2のものは8週間保存後もニフェジピンの分解が十分に抑制されていることがわかる。

一方、外表面部分に染料を含むものは

- 14 -

(比較例1と2)、保存期間が長くなるにつれてエフエシビンが徐々に分解していることがわかる。

なお、エフエシビンの定量法は以下の如き方法で行なつた。

軟カプセル(5個)を切断し内容物を取りだし、エーテルで軟カプセルの内壁を洗い、これを内容物に含する。この液からエーテルを除去後軟カプセル2個分に相当する内容物を取り、メタノールを加えて正確に100mlとする。

次にこの溶液30mlを正確にとり、メタノールを加えて正確に100mlとして試料溶液とする。

試料溶液につきメタノールを対照として波長350nmの吸光度 A を測定する。軟カプセル中に含まれるエフエシビンの量は下記式によつて求められる。

1 軟カプセル中のエフエシビンの量(μg)

$$= \frac{A}{148} \times \frac{1 \text{ 軟カプセルの内容物平均重量}(\mu\text{g})}{\text{軟カプセル2個分に相当する試料液重量}(\mu\text{g})} \times 6000$$

143... エフエシビン(92.0%以上の純度)をメタノールに溶解し、波長350nmの吸光度を測定したときの $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 値である。

実施例3

製剤用の混合溶媒としてイソプロピルアルコールと水(重量比80:20)を用い、純水用の有機溶媒としてグリセリンを用い、それ以外は実施例1と全く同様にして実験を行なつたところ、実施例1の錠台と同様な、表面がオレンジ色に均一に染色された軟カプセル液が得られた。このものも実施例1のものと同程度の充塞能性を示した。

特許出願人 三 菱 薬 業 株 式 有 限 公 司

代理人 井 堀 士 郎 日 経 傳 達

